

ABSTRACT

I *bromodomains* (BRDs) sono reader epigenetici capaci di riconoscere selettivamente residui di lisina acetilata su proteine istoniche e non istoniche. Attraverso questa attività, le proteine contenenti *bromodomain* sono coinvolte in diversi eventi cellulari, come il modellamento della cromatina e l'attivazione trascrizionale. Una delle famiglie più studiate e *druggable* di proteine contenenti *bromodomain* è quella delle *Bromo and Extra Terminal domain* (BET), i cui membri (BRD2, BRD3, BRD4, and BRDT) contengono due *bromodomain* con un elevato grado di omologia: BD1 and BD2. Nonostante siano stati individuati diversi ligandi, c'è ancora bisogno di identificare una nuova classe di composti con elevata potenza, selettività e attività *in vivo*.

Questa Tesi di Dottorato è focalizzata sulla progettazione, la sintesi e la valutazione biofisica e biochimica di nuovi *chemical probes* per le proteine BET. Con questo scopo, sono stati utilizzati diversi approcci di *drug design* per ottenere diverse classi di composti. Applicando il *bisubstrate approach*, sono stati progettati e sintetizzati diversi ligandi bivalenti. Saggi biochimici e biofisici hanno permesso l'identificazione del composto **3** (EML896), come promettente ligando, capace di legare simultaneamente sia il dominio BD1 che BD2 delle proteine BET. Utilizzando il *frozen analogue approach*, il core diazobenzenico di alcuni ligandi a scaffold diazobenzenico, riportati in letteratura, è stato irrigidito, ottenendo un nucleo benzoimidazolico. Utilizzando questo *scaffold*, è stata disegnata una piccola libreria di che ha permesso l'identificazione del composto **15** (EML765) come il migliore della serie e con una buona selettività per BD1. Infine, all'Università di Dundee, l'attenzione è stata focalizzata su composti in grado di indurre la degradazione proteica. In particolar modo, sono stati disegnati e sintetizzati e testati in cellula, PROTACs (*PROteolysis TArgeting Chimera*) contenenti ligandi selettivi per BD1 e BD2.